

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

SAH
3
7-6-01

Docket No.: N9450.0013/P013
(PATENT)

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Shuhei Yamamoto, et al.

Application No.: ~~Not Yet Assigned~~ 09/842685

Filed: April 27, 2001

For: ELECTROPHORESIS APPARATUS USING
CAPILLARY ARRAY AND SAMPLE PLATE
ASSEMBLY USED THEREFOR

Group Art Unit: ~~N/A~~ 1743

Examiner: ~~Not Yet Assigned~~ Stasial



CLAIM FOR PRIORITY AND SUBMISSION OF DOCUMENTS

Commissioner for Patents
Washington, DC 20231

Dear Sir:

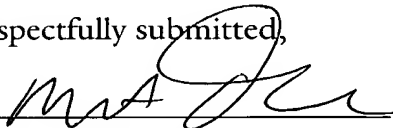
Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following
prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2000-147496	May 15, 2000

In support of this claim, a certified copy of the said original foreign application is
filed herewith.

Dated: April 27, 2001

Respectfully submitted,

By 

Mark J. Thronson

Registration No.: 33,082

DICKSTEIN SHAPIRO MORIN &

OSHINSKY LLP

2101 L Street NW

Washington, DC 20037-1526

(202) 775-4742

Attorneys for Applicant

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

U.S. PTO
09/842685
04/27/01

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日

Date of Application:

2000年 5月15日

出 願 番 号

Application Number:

特願2000-147496

出 願 人

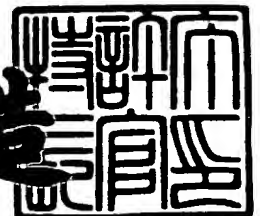
Applicant (s):

株式会社日立製作所

2001年 2月16日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3008052

【書類名】 特許願

【整理番号】 1100011661

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 22/00

【発明の名称】 キャピラリアレイを用いた電気泳動装置及びそれに用い
られるサンプルプレートアセンブリ

【請求項の数】 3

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立製作所 計測器グループ内

 【氏名】 山本 周平

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立製作所 計測器グループ内

 【氏名】 山下 裕己

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市大字市毛 8 8 2 番地
株式会社 日立製作所 計測器グループ内

 【氏名】 北川 正敏

【特許出願人】

 【識別番号】 000005108

 【氏名又は名称】 株式会社 日立製作所

【代理人】

 【識別番号】 100075096

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 作田 康夫

 【電話番号】 03-3212-1111

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 013088

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 キャピラリアレイを用いた電気泳動装置及びそれに用いられるサンプルプレートアセンブリ

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

複数本のキャピラリを用いたキャピラリアレイにより蛍光標識された試料をキャピラリ内において電気泳動によって分離し、光照射によって蛍光を発生させこれを検出して試料を分析する電気泳動装置において、該キャピラリアレイの試料供給部におけるトレイにアダプタ、その上に載置されるサンプルプレート、該サンプルプレートに載置されるセプタおよび該セプタに載置されるセプタカバーを備え、2つのサンプルプレートがそれぞれ異なった数のウェルを有し、該異なったサンプルプレートに対応して上記トレイ、アダプタ、セプタおよびセプタホルダを2セット備えたサンプルプレートアセンブリを有する電気泳動装置。

【請求項 2】

上記トレイが上記アダプタのウェル数を識別するセンサを有する請求項 1 記載の電気泳動装置。

【請求項 3】

キャピラリアレイの試料供給部におけるトレイにアダプタ、その上に載置されるサンプルプレート、該サンプルプレートに載置されるセプタおよび該セプタに載置されるセプタカバーを備え、2つのサンプルプレートがそれぞれ異なった数のウェルを有し、該異なったサンプルプレートに対応して上記トレイ、アダプタ、セプタおよびセプタホルダを2セット備えたサンプルプレートアセンブリ。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、複数のキャピラリを用いてDNA、蛋白質などの試料を分離・分析する電気泳動装置及びそれに用いられるサンプルプレートアセンブリに関する。

【0002】

【従来の技術】

複数のキャピラリを組み合わせ、アレイを構成し、各キャピラリに電気泳動媒体と分析又は分離すべき試料を供給、移動させて、対象となる試料を分離・分析などに利用する技術はよく知られている。蛍光物質で標識されたDNA、蛋白質などの試料をキャピラリに供給する。このような技術は、米国特許第5366608、同5529679、同5516409、同5730850、同5790727、同5582705、同5439578、同5274240などに記載されている。分離、分析のスループットの観点からすると、平板ゲルを用いた電気泳動法よりもマルチキャピラリを用いた方が、多くの利点がある。

【0003】

キャピラリアレイ電気泳動装置の基本構成は、キャピラリアレイ、レーザ光源等からなる励起光学系、蛍光を検出する受光光学系及び電気泳動させるための電圧印加部等より構成される。キャピラリアレイは、キャピラリを平面状に配列した構造で、キャピラリの配列面と平行方向から、蛍光体で標識された試料（蛍光試料）が滴たされたキャピラリにレーザを照射し、キャピラリのレンズ作用によってレーザを集光させることにより、すべてのキャピラリ内の蛍光試料にレーザを照射する。レーザが照射させられた蛍光試料は蛍光を発光する。本発明の対象はレーザの照射方向とほぼ垂直方向に発光する蛍光試料からの蛍光を受光光学系で検出することにより、試料測定を行なう装置である。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

マルチキャピラリアレイを用いて、少なくとも試料のキャピラリへ供給を自動的に行うために、サンプリング装置が用いられる。本発明は、多数の試料を連続的にキャピラリに供給して、試料の分離・分析を行うことができる電気泳動装置及びこの装置に用いられるサンプルプレートアセンブリを提供する事を目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明によれば、複数本のキャピラリを用いたキャピラリアレイにより蛍光標識された試料をキャピラリ内において電気泳動によって分離し、光照射によって

蛍光を発生させこれを検出して試料を分析する電気泳動装置において、該キャピラリアレイの試料供給部におけるトレイにアダプタ、その上に載置されるサンプルプレート、該サンプルプレートに載置されるセプタおよび該セプタに載置されるセプタカバーを備え、2つのサンプルプレートがそれぞれ異なった数のウェルを有し、該異なったサンプルプレートに対応して上記トレイ、アダプタ、セプタおよびセプタホルダを2セット備えたサンプルプレートアセンブリを有する電気泳動装置が提供される。上記トレイが上記アダプタを判別するセンサを有し、これにより、サンプルプレートアセンブリが適正にトレイ上に設置される。なお、上記トレイもその上に載置されるサンプルプレートアセンブリに対応して、複数のユニットが載置されるようになっており、かつそれぞれのトレイにはセンサが設けられていて、ユニットが正しく載置されたかどうかを判定できる様になっている。

【0006】

また、本発明により、キャピラリアレイの試料供給部におけるトレイにアダプタ、その上に載置されるサンプルプレート、該サンプルプレートに載置されるセプタおよび該セプタに載置されるセプタカバーを備え、2つのサンプルプレートがそれぞれ異なった数のウェルを有し、該異なったサンプルプレートに対応して上記トレイ、アダプタ、セプタおよびセプタホルダを2セット備えたサンプルプレートアセンブリが提供される。

【0007】

【発明の実施の形態】

本発明の電気泳動装置を図1ないし図4によって説明する。図1において、電気泳動装置は架台101にペルチエ素子などを備え、温度制御ができる恒温槽102、検出部104、キャピラリアレイのキャピラリに電気泳動媒体を供給するゲルポンプ103を備える。恒温槽の空間にはキャピラリアレイを設置できるようになっている本発明のサンプルプレートアセンブリはトレイ105に取り付けられる。

【0008】

図2に恒温槽の背面を示した。恒温槽の背面にはペルチエ放熱フィン204、

ペルチエ放熱ファン 2 0 5 が備えてあり、恒温槽内の温度を適正に制御する手段を備えている。

【 0 0 0 9 】

図 3 に示すように、キャピラリアレイ 3 0 1 は恒温槽 3 1 1 に取り付けられ、その試料供給側 3 0 2 はキャピラリアレイホルダ 3 1 2 を介して、バッファ槽 3 0 3 に浸される。試料供給側 3 0 2 は電極を備えている。

【 0 0 1 0 】

キャピラリアレイのゲル供給側 3 0 5 はゲルポンプシステム 3 0 4 に接続され、リザーバ 3 1 2 からゲルがシリンジ 3 1 0 によって供給される。もう一方の電極がリザーバ 3 1 2 に取り付けられる。キャピラリアレイ内で電気泳動により分離された蛍光標識試料から発生する蛍光の検出部 3 0 8 が、恒温槽の空間の外側に配置される。

【 0 0 1 1 】

本発明のキャピラリアレイを使用する電気泳動装置の全体動作を図 4 を用いて説明する。本発明のキャピラリアレイは、複数のキャピラリ 3 0 1 の一端が束ねられ、緩衝液を注入する緩衝液容器にセットされる緩衝液注入口と、前記複数のキャピラリの一部の被覆が除去される。その除去された部分が平面状に配列され、前記複数のキャピラリの少なくとも一部が平面状に配列された部分は保持基板により保持されている。前記保持基板には各キャピラリに対応する部分に検出光が通過する窓が設けられる。前記保持基板には前記検出光が通過する窓を仕切る遮光領域が設けられている光検出部を有する。

【 0 0 1 2 】

図 4 において、前記複数のキャピラリ他端には、蛍光試料をキャピラリアレイに取込むための蛍光標識された試料の導入部 4 3 2 が構成され、前記蛍光試料導入部先端の各キャピラリの近傍に、電気泳動させるに必要な電圧を印加するための電極（図示しない）が設けられる。電気泳動の為の電圧は電源 4 1 9 からキャピラリアレイホルダ 4 3 0 に設けた電極と電気泳動媒体を供給するリザーバ 4 3 6 の間に印加される。

【 0 0 1 3 】

図4に示すように、キャピラリアレイ電気泳動装置は、試料測定部416、緩衝液容器41-7、蛍光試料容器418、高電圧電源419、レーザ光源420、ミラー421、ビームスプリッター422、集光レンズ423、第1レンズ424、光学フィルター及び像分割プリズム425、第2レンズ426、CCDカメラ427、演算処理装置428などにより構成される。試料測定部416は、キャピラリ、光検出部429、緩衝液注入口430、導電性蛍光試料注入口432などから構成されている。

【0014】

次に動作原理について説明する。図4に示すように、レーザ光源420により発生するレーザ433はビームスプリッター422により2分割され、ミラー421により進行方向が変更される。集光レンズ423によりレーザ433は集光され、キャピラリが配列する平面と平行方向から、キャピラリを照射する。キャピラリの内部は蛍光標識された試料(蛍光試料434)で満たされており、レーザ433を蛍光試料434に照射することにより、蛍光試料434が蛍光435を発光する。蛍光435の検出は、キャピラリが配列する平面とほぼ垂直方向に発光する蛍光435を、第1レンズ424により平行光にし、光学フィルター及び像分割プリズム425により像分割をした後、第2レンズ426によりCCDカメラ427に結像し、CCDカメラ427により検出することにより行なう。検出した測定データは処理演算装置428により処理する。

【0015】

図4においては、レーザ433は光検出部429の両側から照射しているが、片側のみ照射させる構成でもよい。受光光学系は、図4に示す構成に限るものではない。また、キャピラリの構成本数は16本に限るものではなく、緩衝液注入口430や導電性蛍光試料注入口432の構成なども図4に示す構成に限られない。

【0016】

キャピラリアレイ電気泳動装置の操作手順を説明する。緩衝液容器417に入っている緩衝液436を、緩衝液注入口430からキャピラリ内に注入する。次に蛍光試料434で満たされた蛍光試料容器418に導電性蛍光試料注入口432

を入れ、キャピラリ内に蛍光試料 4 3 4 を注入する。その後、導電性蛍光試料注入口 4 3 2 を緩衝液の入った緩衝液容器（図では省略）に入れ、緩衝液注入口 4 3 0 と蛍光試料注入口 4 3 2 との間に高電圧電源 4 1 9 により高電圧を印加することにより、電気泳動を生じさせる。電気泳動の移動速度は分子の電荷の大きさに比例し、分子の大きさに逆比例するので、蛍光試料 4 3 4 は分離される。高電圧を長時間印加し続けることにより電気泳動を長時間生じさせ、この時に発光する蛍光 4 3 5 を連続的に測定する。

【 0 0 1 7 】

試料導入部 4 3 2 はステンレス管にキャピラリを挿入した構造となっている。それぞれのステンレスチューブは、保護カバー付き電極板に半田付けされ、接続部 4 3 1 に電圧を与えることにより全ステンレスチューブに電圧が導かれる。以上のようにキャピラリアレイ自体に必要な、緩衝液容器 4 3 6 に装着される緩衝液注入口 4 3 0，レーザを照射し蛍光物質を検出する光検出部 4 2 9，蛍光試料 4 3 4 を導入し電気泳動に必要な電圧を印加するための試料導入部 4 3 2 の全ての機能を備えているため、キャピラリアレイを交換する際に非常に操作性良く交換できる。

【 0 0 1 8 】

なお、蛍光試料導入部 4 3 2 の先端は接着剤で封止し、試料などのキャリーオーバーが生じないようにする。接着剤の種類はエポキシ系接着剤を使用し十分硬化させ、電気泳動に影響を及ぼさないようにする。試料導入部 4 3 2 のキャピラリの挿入部及び蛍光試料導入部 4 3 2 とカバーとの隙間は、接着剤で封止する。試料や緩衝液などの水分がステンレス管カバー内に浸入し電気絶縁の低下を防止する。

【 0 0 1 9 】

試料の測定後、キャピラリアレイを一旦装置から外し保管する際は、緩衝液 4 3 6 が乾燥しないよう乾燥防止の容器カバー（図示せず）を取り付けられるようにする。容器カバーは試料導入部 4 3 2 の乾燥防止カバーである。その中に純水を入れて容器カバーを試料導入部 4 3 2 に取り付ける。容器カバーにはリングが装着されており、乾燥を防止できる。緩衝液注入口 4 3 0 の乾燥防止キャッ

プ（図示せず）を設けることも有効である。やはり純水を少し注入した状態でキャップを緩衝液注入口430にかぶせる。キャップは、緩衝液注入口430の外径より5～15%細い内径とすることにより、乾燥を防止する。キャップの材質は、シリコンゴム製がよく、これは緩衝液、電気泳動などに影響が生じない。これらカバーとキャップはキャピラリアレイを顧客先に出荷する際の先端保護、汚染防止の役割もある。

【0020】

以上説明したキャピラリアレイにおいて使用しているキャピラリは、内径 $50 \pm 10 \mu\text{m}$ 、外径 $340 \pm 20 \mu\text{m}$ の熔融石英チューブである。熔融石英チューブはそれ自体だと非常に折損し易いので、キャピラリの表面に $15 \pm 5 \mu\text{m}$ 厚さのポリイミド被覆をつける。キャピラリの内径は蛍光試料434の微量化を考慮すると細い方が良いが、蛍光試料434と熔融石英の屈折率差による凹レンズ効果を考えると内径が細すぎても測定しづらい。熔融石英管内径は $50 \sim 100 \mu\text{m}$ が適切である。また、外径は上記屈折率差による影響を抑えるためには、細い方が良いが、細くなると静電気により組立てしづらくなるため、熔融石英管外径は $250 \sim 350 \mu\text{m}$ が適切である。キャピラリの被覆材としてはポリイミド樹脂に限る必要はなく、ポリイミド樹脂と同等の電気絶縁性、およびその他諸特性をもつ部材を用いてもよい。

【0021】

本発明のオートサンプラに用いるサンプルプレートアセンブリは、プレートアダプタ、プレート、セプタ、及びセプタホルダを重ねた4層構造となっている。本発明の電気泳動装置のトレイにこのユニットを載置する。分析者の負担を軽減するために、分析する試料は市販のマイクロタイタープレートに入れて分析を行う。マイクロタイタープレートは各社から市販されている。これらのプレートには、それぞれに対応したアダプタがあり、どのタイプのプレートを使用しても、オートサンプラに取付け可能となっている。これらのプレートは、1つのプレートに入れることのできるサンプル数で、2種類に分類することができる。

【0022】

その1つは、プレートにサンプルを導入、保持しておくためのウェルが $8 \times$

12 = 96 穴ある。他の1つは、プレートに、 $16 \times 24 = 384$ 穴ある。以下で記述するサンプルプレートとは、これらのプレートを指し、前者のサンプルプレートを96サンプルプレート、後者を384サンプルプレートと呼ぶ。本発明の電気泳動装置では、上記のサンプルプレートを2セット同時に搭載することができるので、最大 $384 \times 2 = 768$ サンプルを連続分析することが可能である。

【0023】

図9はサンプルプレートであり、この場合、前記96サンプルプレートをオートサンプラに2枚セットする際の様子を模式的に分解して示した。サンプルプレート2は、プレートアダプタ4、セプタ3、セプタホルダ1と組み合わせた状態（以下、ウェルプレートアセンブリと呼ぶ。図10参照）にし、オートサンプラのトレイ5にセットする。プレートアダプタ4は、サンプルプレート2をオートサンプラのトレイ5上にセットするための土台である。

【0024】

セプタ3は、サンプルの蒸発防止の機能と、キャピラリー先端に付着したサンプル等を拭き取る機能を兼ねている。本発明の電気泳動装置では、標準配列解析時の1日当たりの分析数を96サンプルに設定しており、96穴サンプルプレートを1度に2枚搭載できる本装置では、2日間無人で自動運転することになる。このため、試料やバッファ等の蒸発は重要な問題となる。サンプルプレート2の上にセプタ3をはめ込むことによって、試料等の蒸発を防止している。

【0025】

また、電気泳動を行うためのキャピラリーアレイの先端部は、試料分析中、目的に応じて、試料、バッファ液、水の中に浸される。キャピラリー中の試料を電気泳動するためのゲルは電気泳動毎に交換するが、その際は、キャピラリー先端から排出されるゲルを受けるため、廃液槽（水）に浸される。その後、キャピラリーに試料を導入するため、キャピラリーアレイ先端に備えられた電極部とともにその終端を試料内に挿入して高電圧を印加し、試料を各キャピラリー内に導入する。また、電気泳動を行う際は、高電圧印加時の放電を防止し、試料を電気泳動するためのバッファ槽へキャピラリーアレイ先端を浸す。

これら廃液槽、試料、バッファ槽間をサンプルプレートアセンブリが移動する場合は、キャピラリ先端に付着した試料やバッファ液が他の溶液へ混入しないよう、1回または複数回、洗浄のため洗浄槽（水）に浸す。セプタ3はシリコンゴム製で、サンプルプレート2の各ウェルに先端が入り込むよう突起が構成されており、その先端にキャピラリ先端が通過するための切り込みが入っている。オートサンブラが移動する際は、必ずキャピラリがオートサンブラに接触しない高さまで一度下がるため、その度にこの切り込みによってキャピラリ先端に付着した水、試料、バッファが拭い取られ、他の試料等への混入を最小限に押さえることができる。

【0026】

セプタホルダは、上記ウェルプレートとセプタをアダプタに固定するためのホルダである。

【0027】

次にセプタホルダ構造（位置合せガイド）について説明する。

【0028】

前記、セプタホルダ1、セプタ3、サンプルプレート2、プレートアダプタ4を組み合わせた状態が図10の状態である。このサンプルプレートアセンブリから、セプタホルダ1のみを取り外した図が図11である。セプタホルダは、セプタ3およびサンプルプレート2をプレートアダプタ4に固定するためのパーツである。また、セプタホルダは、サンプルプレートが試料の前処理であるPCR (Polymerase Chain Reaction)と呼ばれる熱処理にも使用され、条件によってはこの熱処理によって変形することもあるため、変形してしまったサンプルプレートを矯正して、アダプタに正しく固定する役割も兼ねている。

【0029】

このセプタホルダ1は、分析者の手間を省くよう、図7に示すように左右に2個ずつあるツメ10をアダプタ4のフランジ9に引っかけるだけの簡単な構造となっている。そのため場合によっては、セプタホルダ1がプレートアダプタ4の長手方向にずれてはめ込まれる恐れがある。仮にセプタホルダ1がプレートアダプタ4に誤って固定されると、セプタホルダのキャピラリが通過する穴がサンブ

ルプレートウェルの位置と一致しなくなり、キャピラリを破損してしまう。これを防ぐため、セプタホルダ側の4個所のツメ10の部分にはそれぞれ突起6があり、これがアダプタ側のガイド7に合っていないと、つめ10がフランジ9にかからず、セプタホルダがプレートアダプタに取り付かない構造になっている。これにより分析者は、特に意識することなくセプタホルダ1をプレートアダプタ4に取り付けることができ、また誤った位置で固定するといった問題も発生しない。

【0030】

本発明によるオートサンプラはアダプタで異なるプレート（高さ）に対応することができる。本発明の電気泳動装置で使用するサンプルプレートの内、同じ96個のウェルを持つサンプルプレートでも、複数種類のものが市販されており、各社によってその形状、寸法、ウェルの深さ等が異なる。例えば、本発明の電気泳動装置の最小試料量を $10\mu\text{l}$ に設定すると、ウェルの底から試料液面までの高さは、市販の96サンプルプレートの場合で約2.5mm程度のものがあり、キャピラリに試料を確実に導入するためには、ウェルの底から約1mmの高さまでキャピラリを挿入しなければならない。しかし、ウェルの底の高さは、サンプルプレートによって大きく異なっているため、これらを区別なしに使用すれば、キャピラリ先端がウェルの底に接触、破損してしまうか、キャピラリが試料まで届かず、試料がキャピラリに導入できないと言った問題が生じる。

【0031】

そこで、各社のサンプルプレートのウェルの底の高さや中心軸の位置を補正するため、各サンプルプレートにはそれぞれに対応したプレートアダプタを用意し、それらを組み合わせて使用することで、96個のウェルを持つサンプルプレートであればどれでもウェルの中心軸および底の高さがオートサンプラのトレイ5に対して、常に同じ位置になるようになっている。これによりオートサンプラは、そこに搭載されたサンプルプレートアセンブリのウェル数（96もしくは384）のみを識別し、それにより制御方法を使い分けさえすれば、どのタイプの96サンプルプレートが搭載されていても、常に同じ制御方法でオートサンプラを移動させることが可能となる。

【0032】

また、各社の96ウェルサンプルプレートの形状は一見区別しにくいですが、間違ったプレートアダプタには取り付けられないよう、また間違った方向に取り付けることがないよう、各プレートアダプタには工夫がなされている。例えば、図5に示すサンプルプレート3の場合、サンプルプレートの4隅の内の一つの角が切り落とされた構造になっている。この切り落としは、各社のサンプルプレートによってその方向または大きさが異なっており、プレートアダプタ4もまたそれに対応した形状となっているため、サンプルプレートを間違ったプレートアダプタに取り付けたり、間違った方向に取り付けることはない。

【0033】

本発明のオートサンブラは、96/384に同一構造で対応できる。96ウェルサンプルプレートのプレートアダプタと384ウェルサンプルプレートのプレートアダプタは、図5のトレイ5に対して、どちらでも2セット取り付けられるようになっており、分析者の目的に応じて、自由に組み合わせて取り付けることができる。

【0034】

本発明の電気泳動装置は、96プレートと384プレートの自動識別ができる。図5に示すようにトレイ5には、1つのサンプルプレートアセンブリに対して2個、計4個のホトインタラプタ13が備えられている。これに対し、図7に示すようにプレートアダプタ4の裏側（トレイ側）には遮光板8と切り欠き（1）11があり、プレートアダプタをトレイに取り付けた際には、この遮光板8が2個のホトインタラプタ13の内、一方のホトインタラプタの光を遮る。

【0035】

この遮光板8と切り欠き（1）11の位置関係は、96ウェルサンプルプレートのプレートアダプタと384ウェルサンプルプレートのプレートアダプタで逆になっているため、プレートアダプタをトレイに取り付けた際、前記2個のホトインタラプタの信号を比較することによって、そのプレートアダプタが96ウェルサンプルプレートのものなのか、384ウェルサンプルプレートのものなのかを自動で識別することが可能である。また、プレートアダプタは、図7に示す切り欠き（2）12によってトレイには1方向にしか取り付けられない構造となってい

るため、仮に誤った方向に無理に取り付けた場合、遮光板 8 はどちらのホトインタラプタの光も遮らないため、9 6 ウェルプレートと 3 8 4 ウェルプレートの識別を誤ることはない。この機能により、分析者は使用しているサンプルプレートの種類を気にすることなく、オートサンプラにセットし分析を開始することができるため、分析者の手間を省くとともに、不必要な間違いを引き起こす恐れもない。

【0036】

本発明のオートサンプラには、放電防止対策を含んだ構造のストリッパプレートが設けられる。図 8 はキャピラリアレイ 1 6 がバッファ槽へ挿入されている様子を模式的に示したものである。キャピラリアレイがサンプルプレートアセンブリやバッファ槽等へ挿入されている状態からキャピラリアレイを抜くためにオートサンプラを下へ移動させると、セプタと 1 6 本のキャピラリとの間に発生する摩擦力によって、サンプルプレートアセンブリやバッファ槽上に取り付けられているセプタがキャピラリアレイから抜けきれず、そのままオートサンプラが X Y 方向へ移動を始めるといった問題が発生する。

【0037】

そのため、本装置にはオートサンプラの上方においてキャピラリアレイが取り付けられているオープンユニットに図 8 に示すストリッパプレート 1 4 が取り付けられている。ストリッパプレート 1 4 にはバネが取り付けられており、定常状態のストリッパプレート 1 4 は、その下面がキャピラリアレイ先端と同じ高さに位置するように調整されている。

【0038】

ここで、キャピラリアレイがサンプルプレートやバッファ槽等へ挿入されると、オートサンプラの上方向の移動によってストリッパプレート 1 4 は持ち上げられるため、ストリッパプレート 1 4 は、前記摩擦力よりも大きいバネの力によってサンプルプレートアセンブリやバッファ槽を下に押し下げる。これにより、オートサンプラが下方へ移動を始めても、ストリッパプレートが常にサンプルプレートアセンブリやバッファ槽を下へ押し下げているので、セプタ等がキャピラリアレイに取り残されることもない。

【 0 0 3 9 】

また、このストリッププレートの下面、つまりサンプルプレートアセンブリやバッファ槽へ接触する面は、ストリッププレート 1 4 の下面とセプタ 3 の接触面を少なくするために図 1 2 に示した断面図のように、平ではなく凸凹構造をとっている。仮にストリッププレート下面が平な場合、セプタ表面に水等の液体が付着していると、ストリッププレート下面にはその液体が広がり、元々プラスチック製で絶縁体であるストリッププレートの表面からその液体を伝わって、キャピラリアレイに印加された高電圧がストリッププレート近傍に位置する装置筐体へ放電してしまう恐れがある。しかし、ストリッププレート下面が図 1 2 下図のように凸凹構造になっていれば、セプタ表面に液体が付着していても、ストリッププレートが液体を引き伸ばす効果も低減され、また装置筐体までの縁面距離も大きくなるため、キャピラリアレイから装置筐体への放電を防ぐことができる。

【 0 0 4 0 】

本発明の電気泳動装置のオートサンプラは、電源が OFF になっても落下しないが、手で押し下げられる構造になっている。試料分析中、キャピラリ中のゲルが乾燥していると、試料の導入、電気泳動に支障が生じる。しかし、乾燥の恐れがあるキャピラリ先端部は、分析中のほとんどの時間、試料やバッファ液等の液体中に浸されている。オートサンプラが各間を移動している時、キャピラリ先端は外気に露出されるが、その時間は数秒と非常に短いため、基本的に分析中にキャピラリ中のゲルが乾燥することはない。

【 0 0 4 1 】

さらに分析終了後や装置のエラーを検知して測定中止する場合もキャピラリ先端はバッファ液の中に浸された状態で待機するため、次回分析までの間にキャピラリ先端部のゲルが乾燥することもない。

【 0 0 4 2 】

オートサンプラの基本的な駆動は、ステッピングモータとボールねじを組み合わせた駆動方式を採用しており、装置に電源が投入されている間は、ステッピングモータは常に励磁状態となっているため、分析終了後もキャピラリがバッファ槽へ挿入された状態（オートサンプラが上方へ上がった状態）を維持することが

できる。しかし、次回分析時までの時間が長く装置の電源を切っておきたい場合や、分析者が何らかの理由で分析中に装置の電源を遮断する場合もあることから、装置の電源が入っていない状態(ステッピングモータが励磁されていない状態)でもオートサンプラが電源遮断前の位置(Z軸方向の高さ)を保持している必要がある。

【 0 0 4 3 】

一方、電源遮断後にキャピラリを装置から取り外したい場合は、キャピラリがバッファ液に浸された位置のままではキャピラリを取り外すのは困難なため、キャピラリアレイが取り外せる高さまでオートサンプラを手動で押し下げなければならない。また、オートサンプラに異常が発生し正常に動作しなくなった場合には、装置の電源を遮断して手動でオートサンプラを動かす必要が生じることも考えられる。これらの理由から、オートサンプラは装置の電源を遮断した後、つまりステッピングモータが励磁されていない状態でも、常に同じ位置を保持し、かつ必要があれば分析者自身や保守点検者自身の手によってオートサンプラを移動させられる必要がある。

【 0 0 4 4 】

図9は、ボールねじとステッピングモータを用いた駆動方式を示す模式図である。XY軸は水平軸であるためステッピングモータが無励磁の状態でも外力が加えられない限りオートサンプラは動かないため、ここでは落下の可能性がある垂直軸のZ軸を例に挙げた。ボールねじ17の軸径を D_B [m]、ボールねじ17のピッチを P_B [m]、テーブルおよびテーブルに取り付けられるワークの総重量を W [N]、予圧ナットの内部摩擦係数を μ_0 とすると、テーブル20が下方に落ちようとする力 F_a [N] は、

$$F_a = W \times \sin \left(\arctan \left(\frac{P_B}{D_B \times \pi} \right) \right) \quad [N] \quad (1)$$

【 0 0 4 5 】

で表され、テーブルにかかる総摩擦力 F [N] は、

$$F = -\mu_0 \times W \times \cos \left(\arctan \left(\frac{P_B}{D_B \times \pi} \right) \right) \quad [N] \quad (2)$$

【 0 0 4 6 】

で表される。したがって、ステッピングモータが無励磁でもテーブル 2 0 およびワークが下方へ落ちない条件は、

$$|F_a| < |F| \quad (3)$$

【 0 0 4 7 】

となる。ここで、本来テーブルを落とさないように働く力として、ステッピングモータのディテントトルク(無励磁の静止トルク)等があるが、これらはここで問題にしている力に対して非常に小さく、(3)式の大小関係にはほとんど寄与しないため省略した。本オートサンブラは、 $|F_a| \cong 4.6 [N]$, $|F| \cong 11.4 [N]$ と(3)式を満足しているため、ステッピングモータが無励磁の時でもオートサンブラは落下しない。また、 $|F| - |F_a| \cong 7 [N]$ 以上の力でオートサンブラを上から押せば、容易にオートサンブラを押し下げることが可能である。(1)式および(2)式で表される力の大小関係は、ボールねじのピッチ P_B およびボールねじの軸径 D_B の関係で決まる。ボールねじの軸径 P_B はオートサンブラの構成、必要強度等の問題から予め決まってしまう変更し難いが、ボールねじのピッチ P_B の場合、オートサンブラの駆動速度やステッピングモータの運転条件を上手く調整すれば、その選択には比較的裕度があり、容易に(3)式を実現できる。

【 0 0 4 8 】

本発明のオートサンブラは、組立時に位置ガイド(基準面)を利用する。サンプルプレートアセンブリのキャピラリ挿入口径が最小となるのは、3 8 4 ウェルのサンプルプレートを使用した場合で、その時のセプタホルダの内径が 2.3 mm である。キャピラリの外径が電極を含めて 0.71 mm であることから、1本のキャピラリがセプタホルダの内壁に接触することなくウェル内に挿入されるためには、XY平面内においてキャピラリの中心軸とウェルの中心軸との距離が約 0.8

mm以下である必要がある。

【 0 0 4 9 】

さらに最大 7 8 6 サンプルを連続測定する本装置では、最大 4 8 箇所の試料位置にオートサンプラは移動するため、オートサンプラの X 軸と Y 軸の直行がずれていると、ある試料位置では問題なくウェル内にキャピラリが挿入されていても、他の試料位置ではキャピラリがセプタホルダに接触するといった問題が生じる。

【 0 0 5 0 】

このような点から、オートサンプラの組立時には、高い X Y Z 軸の直行度が要求されるため、なるべく組立時の手間を減少させるために、X Y Z 軸の直行度に関わるパーツにはすべて基準面を設けている。組立時にはこの基準面同士を合致させながら組み合わせるだけで良い。これにより組立やその後の調整の手間を大幅に低減することができ、さらに保守時の部品交換等も容易に行うことができる。

【 0 0 5 1 】

本発明の電気泳動装置では、オートサンプラ及びオープンユニットのそれぞれに位置決めピンを設けているので、ユニットの交換時に相対位置が自動的に再現するシステムになっている。

【 0 0 5 2 】

すでにオートサンプラの X Y Z 軸の直行度について述べたが、16本のキャピラリで構成されるキャピラリアレイを使用する本装置で要求される位置精度はさらに複雑である。キャピラリアレイの試料導入部は 2 × 8 の格子状にキャピラリが配列しているため、仮に前述のオートサンプラの X Y Z 軸が精度良く直行していても、その X Y Z 軸と、格子状に配列したキャピラリの格子軸が平行でなければ、16本すべてのキャピラリが問題なくウェル内に挿入されとは限らない。

【 0 0 5 3 】

キャピラリアレイの試料導入側はオープンユニットに取り付けるが、キャピラリアレイがオープンユニットに対して、常に正しく取り付けられていれば、キャピラリアレイとオートサンプラの位置関係は、オープンユニットとオートサンプ

ラの位置関係で決まる。オープンユニットとオートサンプラの位置関係は、両者を装置筐体に組み込む際、それぞれの相対位置関係を調整すれば良いが、それだけでは、一度どちらか一方のユニットを修理や点検のため装置筐体から取り外せば両者の位置関係は崩れてしまい、元の位置関係を再現させるためには、再度調整が必要となってしまう。

【 0 0 5 4 】

そこで、装置筐体にそれぞれのユニットに対する位置決めピンを2本ずつ設け、両ユニットにはその位置決めピンを差し込むためのガイドを設けておく。この位置決めピンは、装置筐体内で予めその位置関係を調整しておき、一度調整してしまえば、再度調整し直す必要はない。これにより、両ユニットのどちらか一方、または両者を装置筐体から取り外しても、次に取り付ける際には、装置筐体に取り付けられている位置決めピンに沿って取り付ければ、両ユニットの位置関係は無調整で再現する。

【 0 0 5 5 】

本発明の電気泳動装置におけるキャリブレーション用装置構造／治具（ターゲット／ルーラetc.）に付いて説明する。

【 0 0 5 6 】

オートサンプラの制御を行っているオートサンプラ制御部は、オートサンプラを移動させてキャピラリアレイをサンプルプレートやバッファ槽等へ挿入するための装置間共通の位置情報（XYZ座標）を予め記憶している。しかし、実際の装置において、オートサンプラとキャピラリアレイとの相対距離は装置間で微妙に異なるため、前記制御部は、前記位置情報を装置毎に記憶しているキャリブレーション値（ずれ量）を元に補正計算し、その補正後座標を用いてオートサンプラを駆動させる。本装置は、前記キャリブレーション値を求めるためのキャリブレーション機能を有しており、キャリブレーション値は装置毎に装置付属の制御PC内に記憶され、書き換えも可能である。

【 0 0 5 7 】

このオートサンプラのキャリブレーションでは、オートサンプラのトレイ5上に設けられた円錐台状のターゲット21をXY方向の基準位置に、またトレイに

取り付けられたバッファ槽の液面を示すライン 2 2 を Z 方向の基準位置として、それらの位置とキャピラリ先端が一致する位置までオートサンプラを移動させ、その時のオートサンプラの X Y Z 座標をキャリブレーション値として記憶する。これらの基準位置の座標は予めオートサンプラ制御部に記憶されており、同様に記憶されているサンプルプレートの各ウェルやバッファ槽等の位置座標は、この座標を基準としている。したがって、オートサンプラのキャリブレーションによって求められたキャリブレーション値と予め前記制御部に記憶されたキャリブレーションのための基準位置の座標との差を求めることで、サンプルプレートの各ウェル等の座標を補正することが可能となる。

【 0 0 5 8 】

以下では、このキャリブレーション機能について詳述する。図 1 0 は、X Y 方向のキャリブレーションを示しており、図 1 1 は Z 方向のキャリブレーションを示している。X Y 方向のキャリブレーションでは、トレイ 5 上のターゲット X Y 2 1 にキャピラリ先端が一致する位置までオートサンプラを移動させ、X Y 方向のキャリブレーション値を決定する。使用するキャピラリは、2 × 8 に配列したキャピラリアレイの内、装置正面から見て前列、右端から 4 番目のキャピラリを使用する。原理上、どのキャピラリを使用してもキャリブレーションは行えるが、操作者の見易さを考慮して、前記キャピラリを選択している。

【 0 0 5 9 】

また、Z 方向のキャリブレーションでは、図 1 1 に示すようにバッファ槽に印刷されたターゲット Z 2 2 （バッファ液の液量を指定してるライン）を基準位置に利用し、このライン上端とキャピラリ先端が一致する位置までオートサンプラを移動させる。図 1 1 では、トレイ 5 を省略しているが、図中のバッファ槽をトレイ 5 の前方左側の位置に取り付けて、キャリブレーションを行う。このように、X Y 方向と Z 方向の基準位置を同一点ではなく分割することで、X Y 方向のキャリブレーションの際に、キャピラリ先端を X Y 方向のターゲット 2 0 に接触させてしまうといった問題を解消している。

【 0 0 6 0 】

このようにしてオートサンプラのキャリブレーションを行い、前述のようにキ

キャピラリアレイとオートサンプラの方向性が正しく調整されていれば、キャピラリアレイはオートサンプラのトレイ上のすべての位置へ正しく移動する。しかし、これは16本のキャピラリアレイが正しく2×8の行列上に配列していることを前提としている。つまり、オートサンプラのキャリブレーションは、16本のキャピラリの内の1本を代表してキャリブレーションを行っているため、他の15本はその1本に対して正しく配列していなければならない。しかし、キャピラリアレイの取扱上、分析者が誤ってキャピラリを曲げてしまう可能性も考えられ、そのような場合、16本すべてのキャピラリが正常にサンプルプレートのウェル内に挿入されるかどうかは分からなくなる。

【0061】

分析者が誤って曲げてしまったキャピラリアレイをそのまま使用できるかどうか、または曲がったキャピラリを分析者自身の手で元の状態に戻したキャピラリアレイを使用できるかどうかをチェックする機能が必要となる。そこで、本装置はこのようなチェックを行うための機能として、アレイチェック機能を有している。これは、配列をチェックしたいキャピラリアレイを装置に取り付け、必要に応じてオートサンプラのキャリブレーションを行った後、図12に示すようにバッファ槽上に配列をチェックするためのアレイターゲット23を取り付け、オートサンプラをキャピラリアレイの真下にバッファ槽が来る位置へ移動させる（図12では、図11同様、トレイを省略している）。

【0062】

支柱24は、アレイターゲット23がキャピラリアレイの真下に移動した際、キャピラリ先端部に位置するストリッププレート14（図示していない）を持ち上げ、キャピラリアレイ先端部の確認を容易にする役割を果たしている。アレイターゲットには16個の穴が設けられており、それらの位置関係はキャピラリアレイの配列間隔と一致している。穴の径は $\phi 2.0$ となっており、これは通常使用するサンプルプレートアセンブリの最小内径よりも小さいため、アレイターゲット23の各穴の外円より内側にキャピラリ先端が位置していれば、そのキャピラリアレイをオートサンプラの移動によって損傷することなく、サンプルプレートのウェル内に挿入することができる。この機能により、分析者は容易にキャピ

ラリアレイの配列をチェックすることが可能である。

【 0 0 6 3 】

【発明の効果】

本発明によれば、多数の試料をキャピラリに自動的に供給することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明の電気泳動装置の外観を示す斜視図で、恒温槽の扉を開けた状態を示す。なお、図 1 にはキャピラリアレイが装着されていない。

【図 2】

図 1 における恒温槽の背面構造を示す斜視図である。

【図 3】

本発明におけるキャピラリユニットの恒温槽とポンプユニット等との関係を示す概略図である。

【図 4】

本発明の電気泳動装置の全体構成を説明する概略図である。

【図 5】

本発明のオートサンプラ及びトレイの構成を示す分解斜視図である。

【図 6】

本発明によるオートサンプラの組み立て状態を示す斜視図である。

【図 7】

セプタホルダとセプタ、サンプルプレート及びプレートアダプタとの組み立て構造を説明する斜視図である。

【図 8】

オープンに取り付けられているストリッププレート、キャピラリアレイホルダ及びバッファ槽との関係を示す斜視図である。

【図 9】

オートサンプラの駆動機構を説明する概略断面図である。

【図 1 0】

X Y 方向のキャリブレーション機能を説明する斜視図である。

【図 1 1】

Z 方向のキャリブレーション機能を説明する斜視図である。

【図 1 2】

キャピラリアレイのキャピラリの配列をチェックする機能を説明する斜視図である。

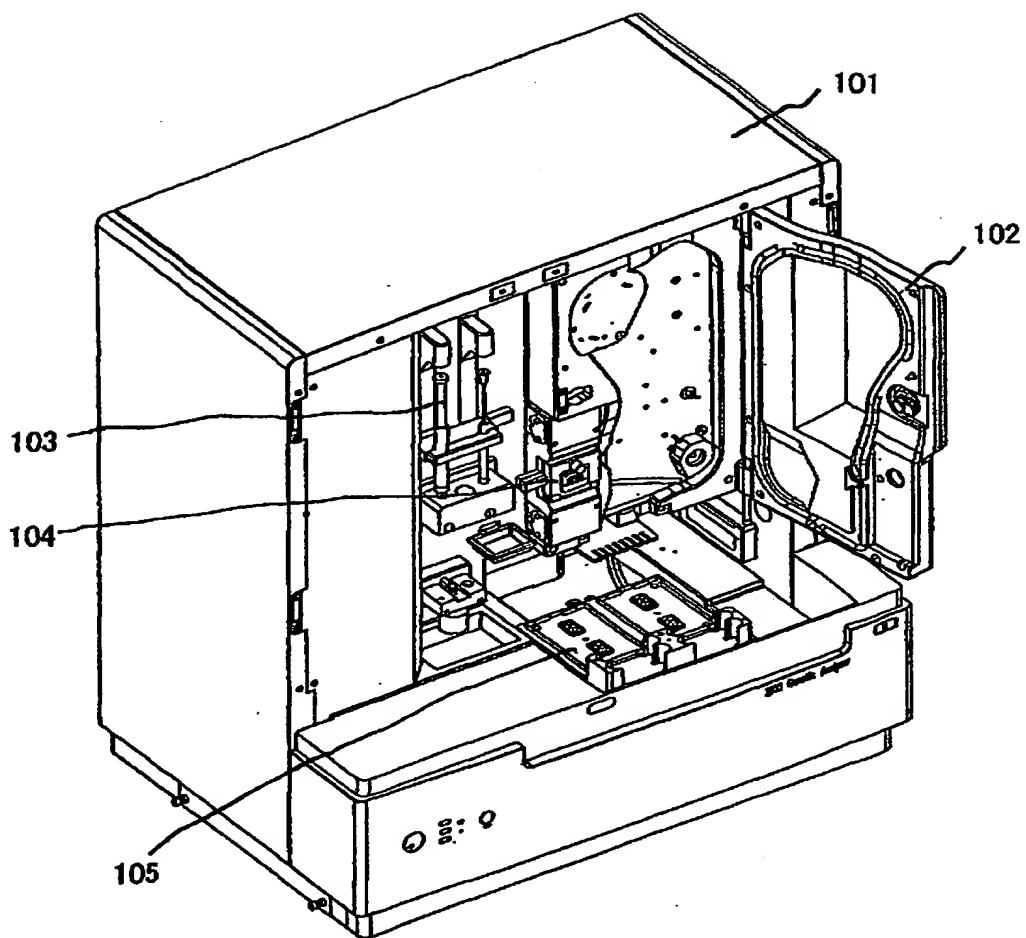
【符号の説明】

1…セプタホルダ、2…サンプルプレート、3…セプタ、4…プレートアダプタ、5…トレイ、6…突起、7…ガイド、8…遮光板、9…フランジ、10…ツメ、11…切り欠き(1)、12…切り欠き(2)、13…ホットインタラプタ、14…ストリッププレート、15…バッファ槽、16…キャピラリアレイ、17…ボールねじ、18…ステッピングモータ、19…リニアガイド、20…テーブル、21…ターゲットXY、22…ターゲットZ、23…アレイターゲット、24…支柱。

【書類名】 図面

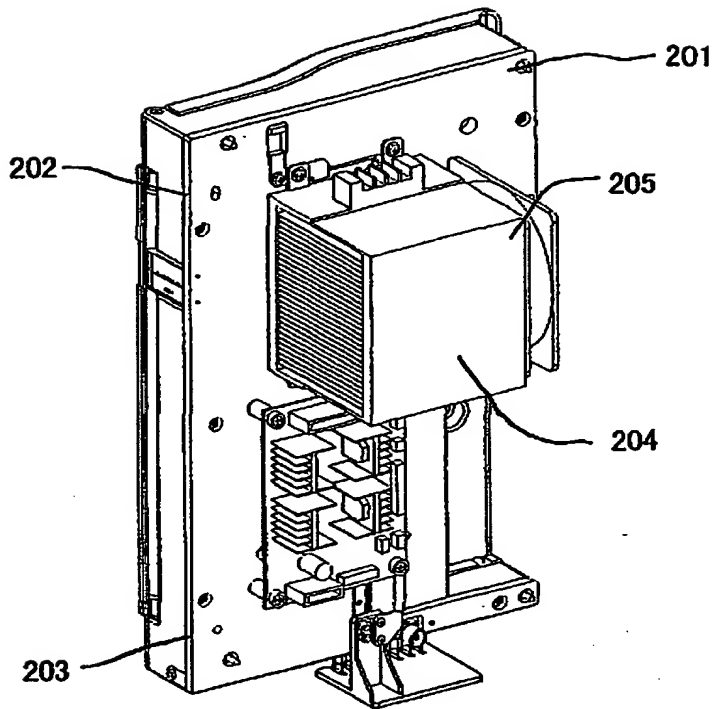
【図1】

図 1



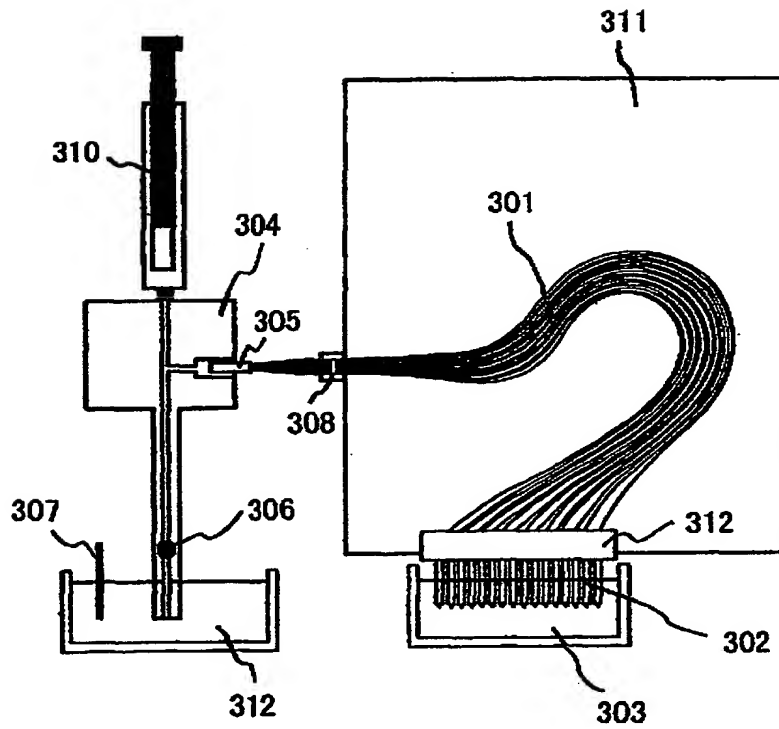
【図 2】

図 2



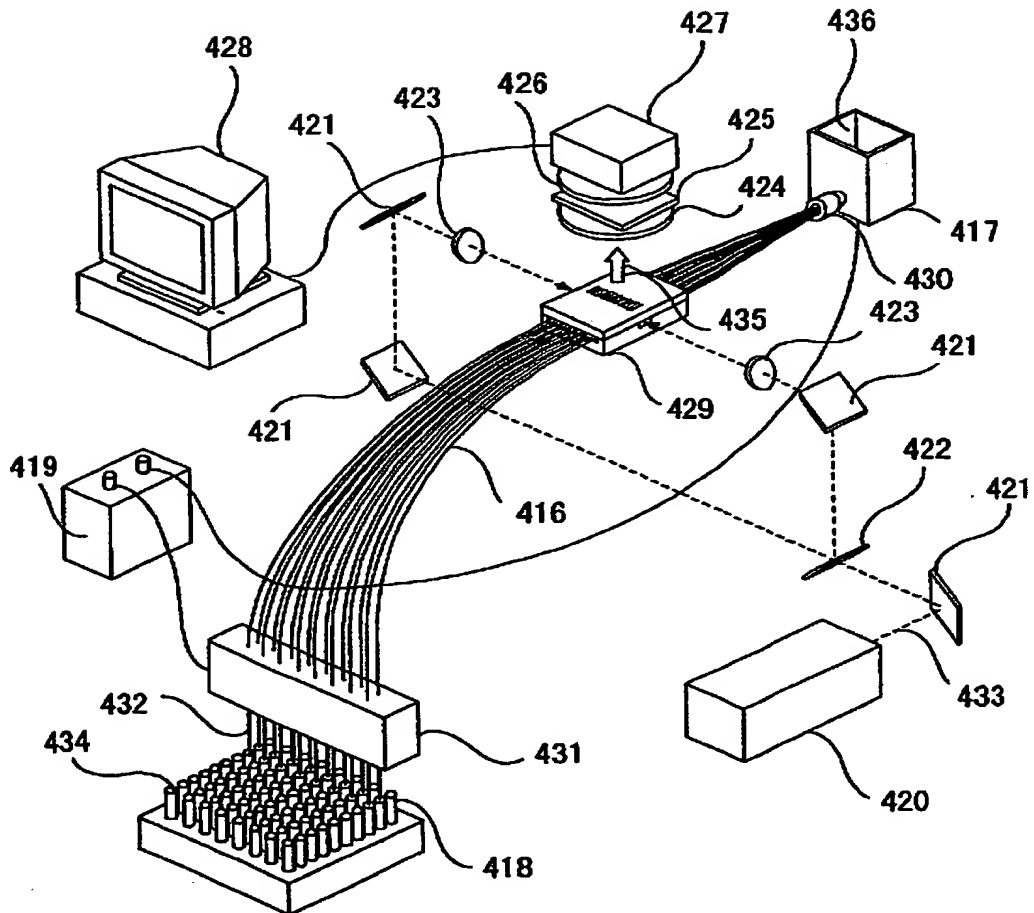
【図 3】

図 3

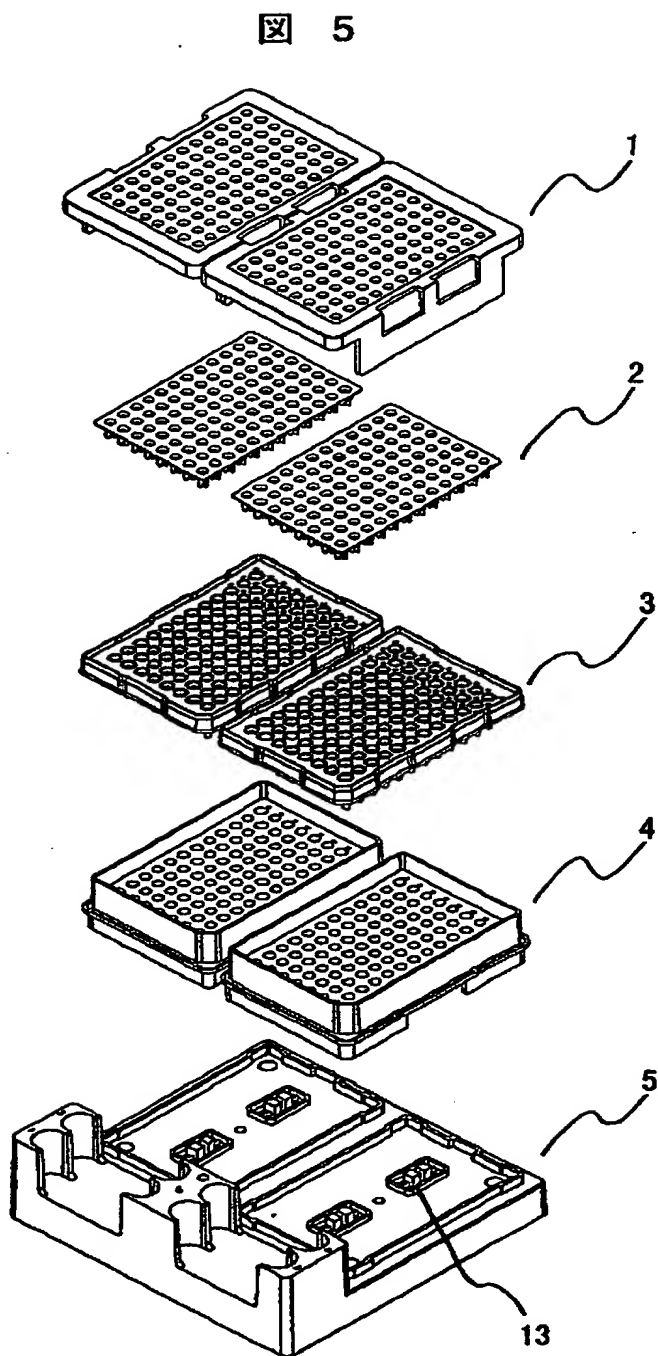


【図 4】

図 4

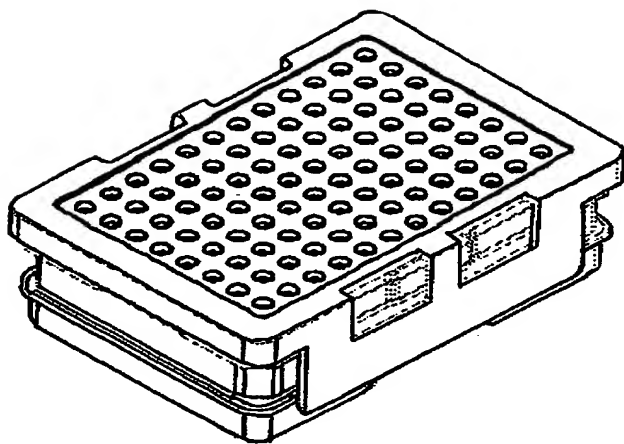


【図 5】



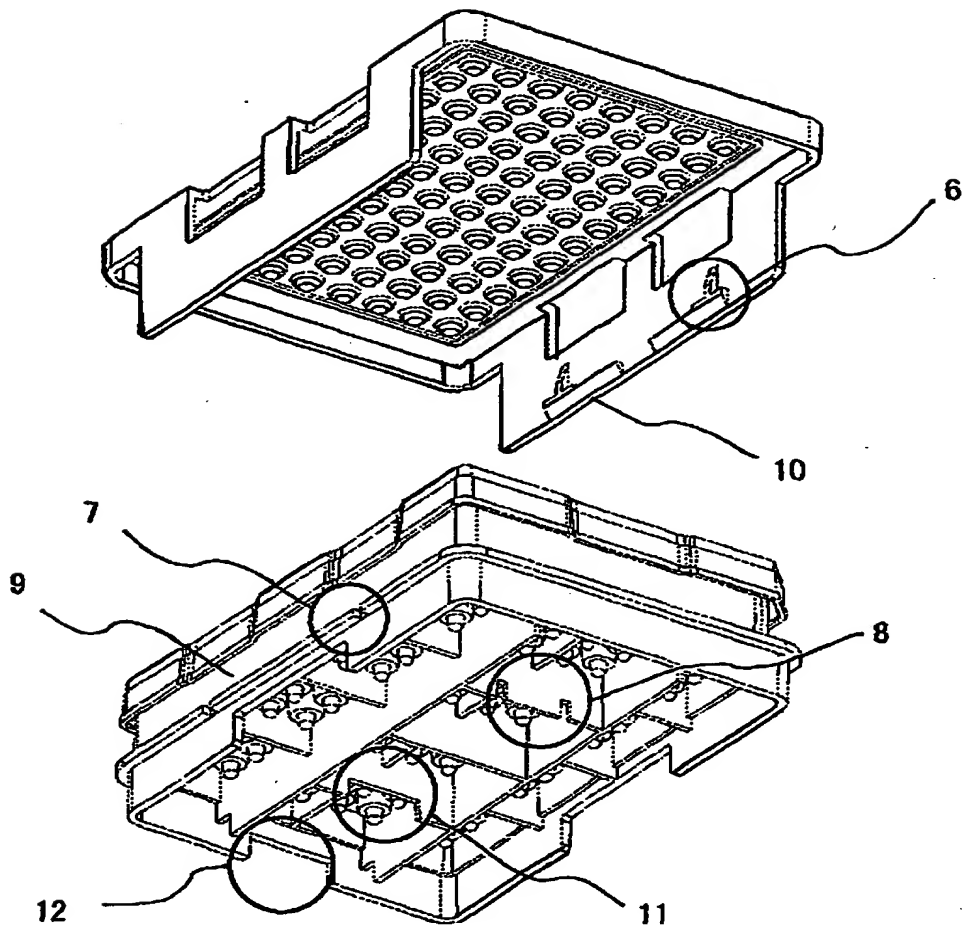
【図 6】

図 6



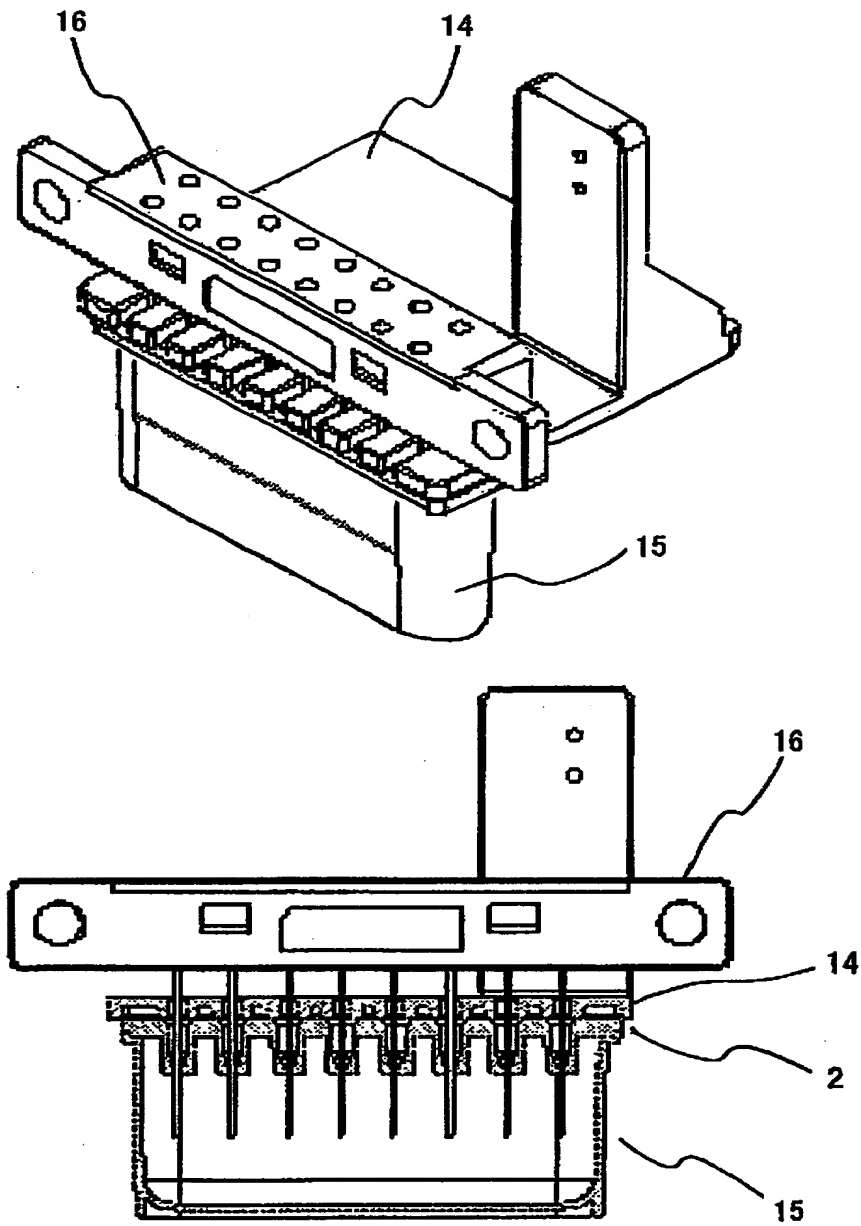
【図 7】

図 7



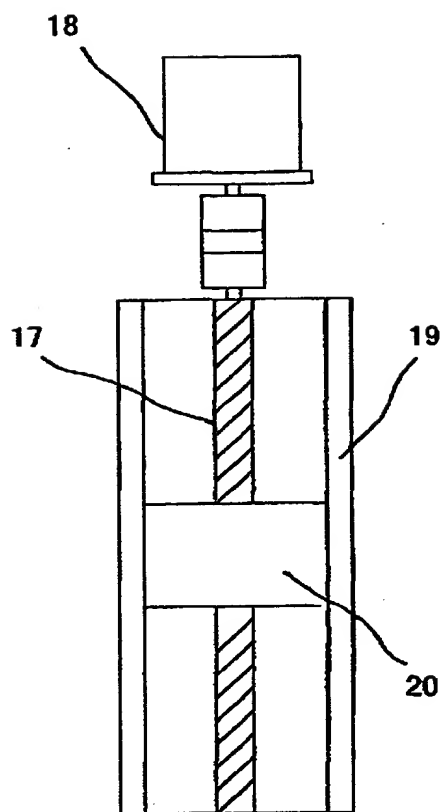
【図 8】

図 8



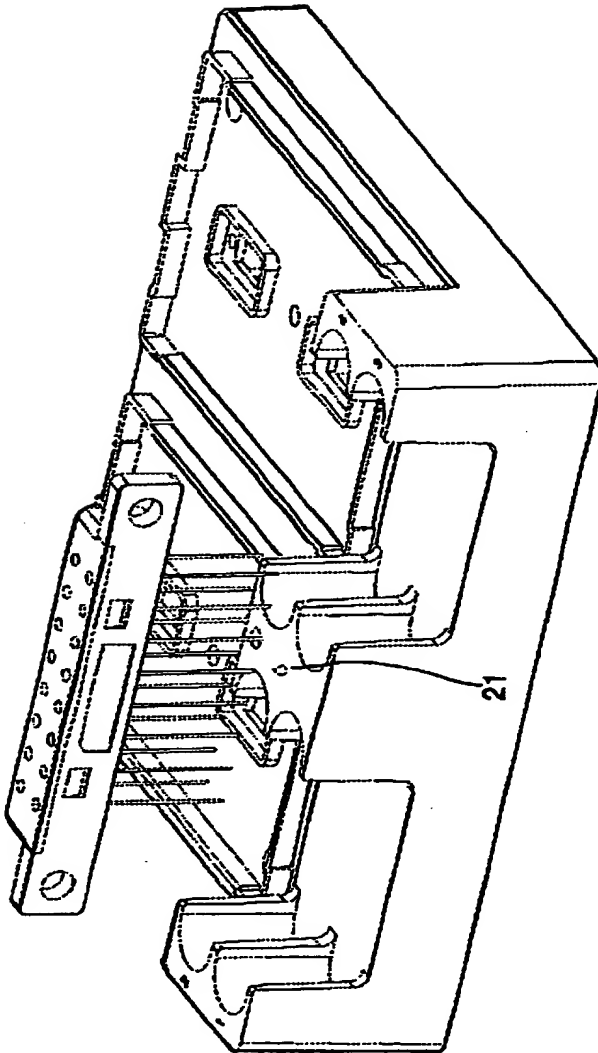
【図 9】

図 9



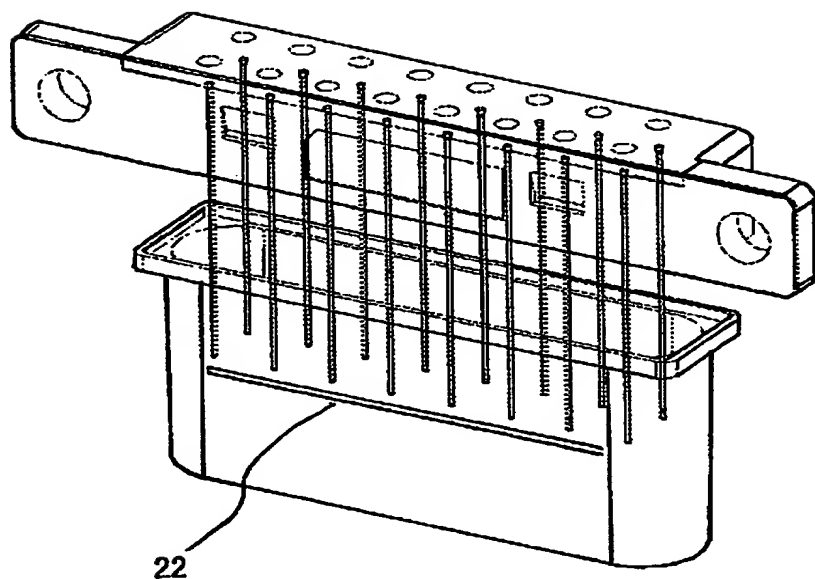
【図 10】

図 10



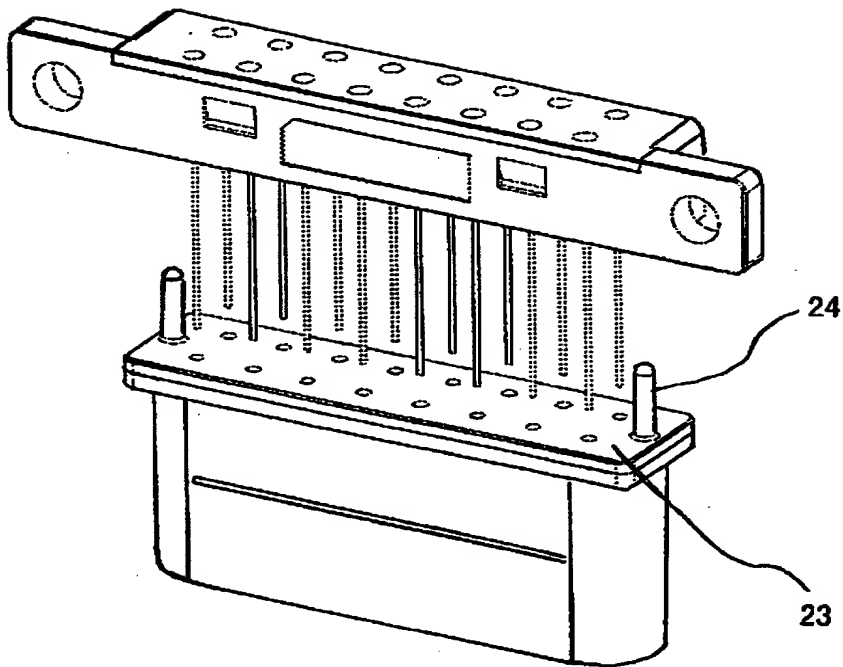
【図 11】

図 11



【図 1 2】

図 12



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

マルチキャピラリアレイを用いてキャピラリへの多数の試料供給を自動的に行うユニットを提供する。

【解決手段】

キャピラリアレイの試料供給部におけるトレイに、アダプタ、その上にサンプルプレート、その上にセプタ及びその上にセプタホルダを載置したサンプルプレートアセンブリ。

【選択図】 図 6

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2000-147496
受付番号	50005031714
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成12年 5月16日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成12年 5月15日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005108]

1. 変更年月日 1990年 8月31日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田駿河台4丁目6番地
氏 名 株式会社日立製作所